

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011197746

WPI Acc No: 1997-175671/199716

XRAM Acc No: C97-056246

New 8-(2-aminoalkoxy)quinoline derivs. - useful in treatment anxiety,
stress, depression and schizophrenia

Patent Assignee: YAMANOUCI PHARM CO LTD (YAMA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9040648	A	19970210	JP 95197790	A	19950802	199716 B

Priority Applications (No Type Date): JP 95197790 A 19950802

Abstract (Basic): JP 9040648 A

8-(2-Aminoalkoxy)quinoline derivs. of formula (I) and their salts
are new. R1 = H, halo, lower alkoxy or lower alkoxy lower alkoxy; R2 =
H, oxo or OH; when R1 = H, then R2 = 3- or 4-oxo; R3 = H, lower alkyl,
lower acyl or lower alkoxy carbonyl; R3 may be absent R4 = H or lower
alkyl; R5-R7 = H, lower (thio)alkyl, hydroxy, opt. subst. alkoxy or
amino.; R5 and R6 may be bound to form -O-(CH2)t, -O-(CH2)m-O-, -(CH2)n
or -CH=CH-CH=CH-, l = 2-4; m = 1-3; or n = 2-6.

USE - (I) are useful in the treatment of anxiety, stress,
depression, and schizophrenia.

ADVANTAGE - (I) show high affinity to 5-HT1a receptors and potent
antianxiety activity.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; AMINOALKOXY; QUINOLINE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT;
ANXIETY; STRESS; DEPRESS; SCHIZOPHRENIA

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-215/26

International Patent Class (Additional): A61K-031/47; C07D-215/28;
C07D-405/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D02; B14-J01A1; B14-J01B3; B14-J01B4; B14-J03

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D010 D011 D012 D013 D019 D020 D021 D022 D023 D029 D040 D049 D140
D150 D160 D622 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G020 G021
G100 G221 H1 H100 H101 H102 H103 H141 H142 H143 H181 H182 H201 H211
H341 H342 H343 H401 H402 H403 H404 H405 H421 H441 H442 H443 H481 H5
H541 H542 H543 H581 H582 H583 H584 H594 H599 H600 H601 H608 H609
H641 H642 H643 H8 J011 J012 J013 J014 J231 J232 J241 J242 J341 J342
J371 J521 J581 J582 J583 K850 L143 L199 L463 L640 L660 L699 L941
M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225
M226 M231 M232 M233 M240 M262 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283
M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340
M342 M373 M383 M391 M392 M393 M412 M511 M512 M513 M520 M530 M531
M540 M630 M640 M650 M710 M903 M904 P446 P448 P451 9716-18901-N 01662
01836

Ring Index Numbers: 01662; 01836

Generic Compound Numbers: 9716-18901-N

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-40648

(43) 公開日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/26			C 0 7 D 215/26	
215/28			215/28	
405/12	2 1 5		405/12	2 1 5
// A 6 1 K 31/47	A A E		A 6 1 K 31/47	A A E
	A E N			A E N
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 31 頁)				

(21) 出願番号 特願平7-197790

(22) 出願日 平成7年(1995)8月2日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 安永 智之

茨城県牛久市南三丁目13番地18

(72) 発明者 米徳 康博

茨城県つくば市二の宮二丁目5-9 ルー
ミー筑波423号

(72) 発明者 林辺 敏

茨城県牛久市柏田町3613-679 サンハイ
ツ201

(74) 代理人 弁理士 渡邊 一平 (外2名)

最終頁に続く

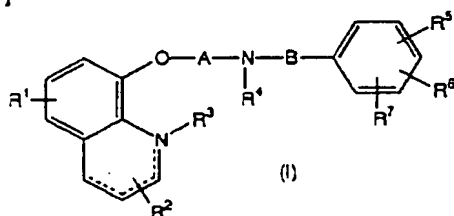
(54) 【発明の名称】 新規な8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 精神神経疾患を初めとする、5-HT神経系が関与する疾患の処置に用いることができる化合物。

【解決手段】 一般式(I)で示される8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。R¹: 水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等、R²: 水素原子、オキシ基等、R³: 水素原子、低級アルキル基等、ただし、R³は存在しない場合がある。R⁴: 水素原子又は低級アルキル基、R⁵、R⁶、R⁷: 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基等、但し、R⁵及び

R⁶は一体となって、-O-(CH₂)_l- (l: 2~4の整数)、-O-(CH₂)_m-O- (m: 1~3の整数)、-(CH₂)_n- (n: 2~6の整数) 又は -C(H)=CH-CH=CH- を形成してもよい。

【化2】

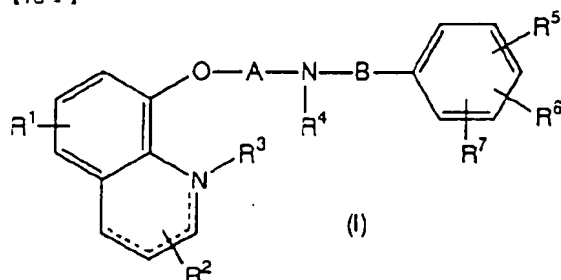
----- : 単結合又は二重結合

A: 低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基、B: 分枝を有していてもよい直鎖の炭素数が1~10のアルキレン基)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)で示される8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。)

R¹: 水素原子, ハロゲン原子, 低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基

R²: 水素原子, オキソ基又は水酸基

ただし、R¹が水素原子であるときは、R²のオキソ基はキノリン環の3位又は4位の炭素原子に結合する。

R³: 水素原子, 低級アルキル基, 低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基

ただし、R³は存在しない場合がある。

R⁴: 水素原子又は低級アルキル基

R⁵, R⁶, R⁷: 同一又は異なって、水素原子, 低級アルキル基, ヒドロキシ基, 低級アルキルチオ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイルアミノ基, シアノ基, ニトロ基, 低級アルカノイルオキシ基, 低級アルカノイル基, 低級アルコキシカルボニル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ低級アルコキシ基, 低級アルコキシ基, 又は、1若しくは2個の酸素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合環系で置換されている低級アルコキシ基であり、但し、R⁵及びR⁶は一体となって-O-(CH₂)_l- (l: 2~4の整数), -O-(CH₂)_m-O- (m: 1~3の整数), -(CH₂)_n- (n: 2~6の整数) 又は-CH=CH-CH=CH-を形成してもよい。

【化2】

----- : 単結合又は二重結合

A: 低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基
B: 分枝を有していてもよい直鎖の炭素数が1~10のアルキレン基)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬、特に5-HT_{1A}受容体に対して選択的な親和性を有する新規な8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、抗不安薬としてジアゼパム等

のいわゆるベンゾジアゼピン系の薬剤が広く使用されてきた。ところが、こうしたベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩や運動失調などの副作用や依存性形成などの問題があることから、これらに代わる薬剤の研究が進められてきた。こうした中で、神経伝達物質セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン; 以下、5-HTと略記する。)の受容体のサブタイプの一つである、5-HT_{1A}受容体に親和性を持つ化合物であるブスピロン(Buspirone; メルクインデックス 11版229頁に記載の化合物)が新しい抗不安薬として開発された。しかし、その作用は必ずしも十分でなく、より効果の優れた抗不安薬が求められている。

【0003】 一方最近数年の間、5-HTが、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ病、及び幻覚行動を含む多くの生理学的現象と直接的又は間接的に関連していることが明らかにされてきた。

【0004】 5-HT受容体には複数のサブタイプが存在することが認識されているが、その中で5-HT_{1A}受容体は不安、うつなどの中枢神経系の疾病に関与していると考えられている。

【0005】 従来、5-HT_{1A}受容体に対し選択的な親和性を有する化合物の代表的なものとしては、ブスピロンの他、ビノスピロン(binospirone; Hibert et al., B r.J.Pharmacol, 1988, 93, 2頁にMDL 73005 EFとして、及び特開昭61-246180号公報に実施例9として記載された化合物)等が知られている。このような化合物は、不安、うつ、精神分裂病、食餌摂取の障害、学習及び認識の障害、アルツハイマー病、あるいは高血圧や偏頭痛などの治療薬となる可能性があると考えられており、中でもブスピロンは既に抗不安薬として上市されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者は、5-HT_{1A}受容体に関する研究を重ね、種々の化合物を創製してスクリーニングを進めてきた結果、新規な8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体が5-HT_{1A}受容体に対して優れた選択的親和性を有し、更に薬理試験において不安寛解作用を示すことを知見して、本発明を完成させるに至った。なお、アミノアルコキシキノリン誘導体としては、特開昭63-38005号公報に記載されている。しかし、本発明化合物は、置換基R¹により構造を異にし、R¹が水素原子の場合には、キノリン環におけるカルボニル基の位置により構造を異にしており、また、5-HT_{1A}受容体作用作用については、何ら開示されていない。

【0007】 また、5-HT_{1A}受容体に対して親和性を有する化合物としては、WO94/29293号公報に8-(2-アミノアルコキシ)フルオロクロマン誘導体が記載されている。しかし、本発明化合物は、クロマン環ではなく、キノリン環であることにより構造を異にす

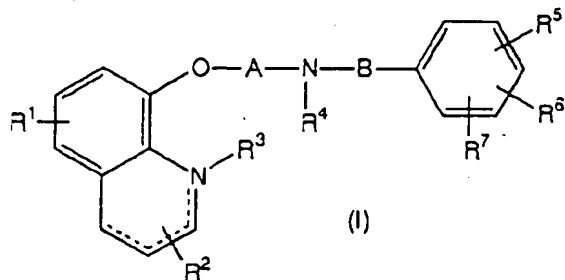
る。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式 (I) で示される 8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【0009】

【化3】



【0010】(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

R¹: 水素原子, ハロゲン原子, 低級アルコキシ基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基

R²: 水素原子, オキシ基又は水酸基

ただし、R¹が水素原子であるときは、R²のオキシ基はキノリン環の3位又は4位の炭素原子に結合する。

【0011】R³: 水素原子, 低級アルキル基, 低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基

ただし、R³は存在しない場合がある。

【0012】R⁴: 水素原子又は低級アルキル基

R⁵, R⁶, R⁷: 同一又は異なって、水素原子, 低級アルキル基, ヒドロキシ基, 低級アルキルチオ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイルアミノ基, シアノ基, ニトロ基, 低級アルカノイルオキシ基, 低級アルカノイル基, 低級アルコキシカルボニル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ低級アルコキシ基, 低級アルコキシ基, 又は、1若しくは2個の酸素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合環基で置換されている低級アルコキシ基であり、但し、R⁵及びR⁶は一体となって-O-(CH₂)₁- (1: 2~4の整数), -O-(CH₂)_m-O- (m: 1~3の整数), -(CH₂)_n- (n: 2~6の整数) 又は-CH=CH-CH=CH-を形成してもよい。

【0013】

【化4】

-----: 単結合又は二重結合

【0014】A: 低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基

B: 分枝を有していてもよい直鎖の炭素数が1~10のアルキレン基)

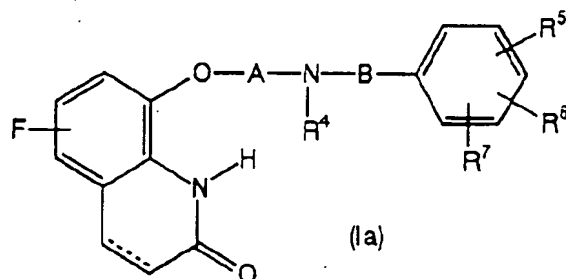
R¹は水素原子又はフッ素原子が好ましく、フッ素原子が更に好ましい。R²はオキシ基又は水酸基が好ましく、オキシ基が更に好ましい。

【0015】R⁵, R⁶又はR⁷は、同一又は異なって、水素原子, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基又はヒドロキシ基であること、又は、R⁵及びR⁶は一体となって-O-(CH₂)_m-O- (m: 1, 2又は3)を形成することが好ましい。

【0016】本発明において、下記一般式 (Ia) で示される 8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が好ましい。

【0017】

【化5】



【0018】(ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

R⁴: 水素原子又は低級アルキル基

R⁵, R⁶, R⁷: 同一又は異なって、水素原子, 低級アルキル基, ヒドロキシ基, 低級アルキルチオ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイルアミノ基, シアノ基, ニトロ基, 低級アルカノイルオキシ基, 低級アルカノイル基, 低級アルコキシカルボニル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ低級アルコキシ基, 低級アルコキシ基, 又は、1若しくは2個の酸素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合環基で置換されている低級アルコキシ基であり、但し、R⁵及びR⁶は一体となって-O-(CH₂)₁- (1: 2~4の整数), -O-(CH₂)_m-O- (m: 1~3の整数), -(CH₂)_n- (n: 2~6の整数) 又は-CH=CH-CH=CH-を形成してもよい。

【0019】

【化6】

-----: 単結合又は二重結合

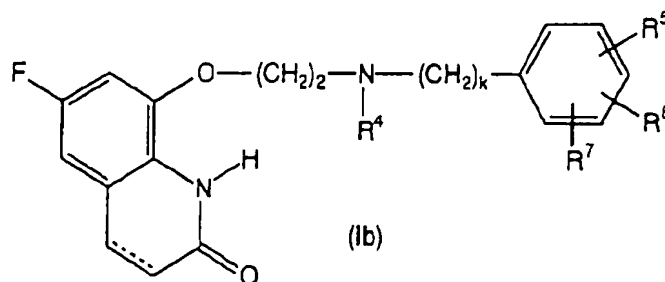
【0020】A: 低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基

B: 分枝を有していてもよい直鎖の炭素数が1~10のアルキレン基)

上記一般式 (Ia) で示される 8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、下記一般式 (Ib) で示される 8-(2-アミノアルコキシ)キノリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を包含する。

【0021】

【化7】



【0022】（ただし、式中の記号は以下の意味を有する。）

R^4 ：水素原子又は低級アルキル基

R^5 , R^6 , R^7 ：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はヒドロキシ基

但し、 R^5 及び R^6 は一体となって $-O-(CH_2)_m-O-$ （ m ：1, 2又は3）を形成してもよい。

【0023】

【化8】

-----：単結合又は二重結合

【0024】 k は、2乃至8の整数であり、2乃至4の整数が好ましい。）

【0025】

【発明の実施の形態】一般式（I）の化合物をさらに説明すると、次の通りである。本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。従って、低級アルキル基（ $-R$ ）としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0026】「低級アルコキシ基（ $-OR$ ）」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0027】「低級アルコキシ低級アルコキシ基（ $-O$ -アルキレン- OR ）」とは、前記「低級アルコキシ

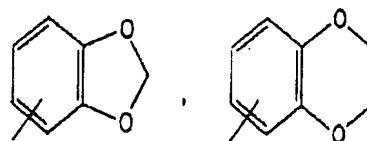
基」を置換基として有する低級アルコキシ基をいい、具体的にはメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基等が挙げられる。

【0028】「1若しくは2個の酸素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合環基で置換されている低級アルコキシ基」を形成する

「低級アルコキシ基」としても上記に掲げたものが好適である。この場合の低級アルコキシ基が置換基として有する「1若しくは2個の酸素原子を有する5若しくは6員ヘテロ環とベンゼン環とが縮合した2環縮合環基」の具体例は、下記に示すものが好適である。

【0029】

【化9】



【0030】「低級アルキルチオ基（ $-SR$ ）」としては、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

【0031】「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を有するアミノ基である。ジアルキルアミノ基のとき、二つのアルキル基は同一でもよければ、異なってもよい。モノアルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、

ノ基, sec-ブチルアミノ基, tert-ブチルアミノ基, ペンチルアミノ基, イソペンチルアミノ基, ネオペンチルアミノ基, tert-ペンチルアミノ基, 1-メチルブチルアミノ基, 2-メチルブチルアミノ基, 1, 2-ジメチルプロピルアミノ基, ヘキシルアミノ基, イソヘキシルアミノ基, 1-メチルペンチルアミノ基, 2-メチルペンチルアミノ基, 3-メチルペンチルアミノ基, 1, 1-ジメチルブチルアミノ基, 1, 2-ジメチルブチルアミノ基, 2, 2-ジメチルブチルアミノ基, 1, 3-ジメチルブチルアミノ基, 2, 3-ジメチルブチルアミノ基, 3, 3-ジメチルブチルアミノ基, 1-エチルブチルアミノ基, 2-エチルブチルアミノ基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基, 1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基, 1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基, 1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0032】「ジアルキルアミノ基」としては, 例えば, ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基, ジプロピルアミノ基, ジイソプロピルアミノ基, ジブチルアミノ基, ジイソブチルアミノ基, ジ(sec-ブチル)アミノ基, ジ(tert-ブチル)アミノ基, ジペンチルアミノ基, ジイソペンチルアミノ基, ジネオペンチルアミノ基, ジ(tert-ペンチル)アミノ基等が挙げられる。また, メチルエチルアミノ基, メチルプロピルアミノ基, メチルイソプロピルアミノ基, メチルブチルアミノ基, メチルイソブチルアミノ基等のメチル低級アルキルアミノ基, エチルプロピルアミノ基, エチルイソプロピルアミノ基, エチルブチルアミノ基, エチルイソブチルアミノ基, エチルsec-ブチルアミノ基等のエチル低級アルキルアミノ基等が挙げられる。

【0033】「低級アルカノイルアミノ基(-NR'-CO-R'; R'は水素原子を含む。)」として, ホルミルアミノ基, アセチルアミノ基, プロピオニルアミノ基, イソプロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基, イソブチリルアミノ基, バレリルアミノ基, イソバレリルアミノ基, ビバロイルアミノ基, ヘキサノイルアミノ基, N-アセチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ

る。

【0034】「低級アルカノイルオキシ基(-O-CO-R')」として, ホルミルオキシ基, アセトキシ基, プロピオニルオキシ基, イソプロピオニルオキシ基, ブチリルオキシ基, イソブチリルオキシ基, バレリルオキシ基, イソバレリルオキシ基, ビバロイルオキシ基, ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。

【0035】「低級アルカノイル基(-CO-R')」として, ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, イソプロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ビバロイル基, ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0036】R³の「低級アシル基」とは, 前記低級アルカノイル基又はアリールカルボニル基を意味する。「アリールカルボニル基」としては, ベンゾイル基, ナフトイル基等が挙げられる。

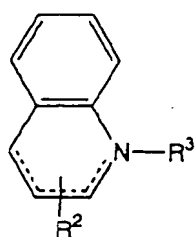
【0037】R³又はR⁵, R⁶若しくはR⁷の「低級アルコキシカルボニル基(-CO-O-R)」として, メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, プロポキシカルボニル基, イソプロポキシカルボニル基, ブトキシカルボニル基, イソブトキシカルボニル基, ペンチルオキシカルボニル基, ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0038】R¹又はR⁵, R⁶若しくはR⁷の「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子, ヨード原子が挙げられる。R¹の「ハロゲン原子」としては, フッ素原子が好ましく, R⁵, R⁶又はR⁷の「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子及び臭素原子が好ましい。

【0039】「分枝を有していてもよい直鎖の炭素数が1~10のアルキレン基」としては, メチレン基, エチレン基, プロピレン基, ブチレン基, ペンチレン基, ヘキシレン基, メチルメチレン基, メチルエチレン基, メチルプロピレン基, 1, 1-ジメチルブチレン基, 1, 2-ジメチルブチレン基等が挙げられる。

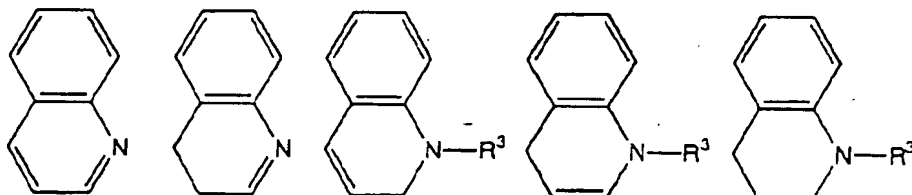
【0040】

【化10】



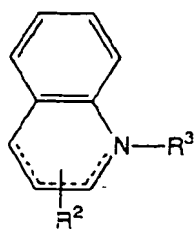
としては、 R^2 が水素原子のときには、

下記の縮合2環が挙げられる。



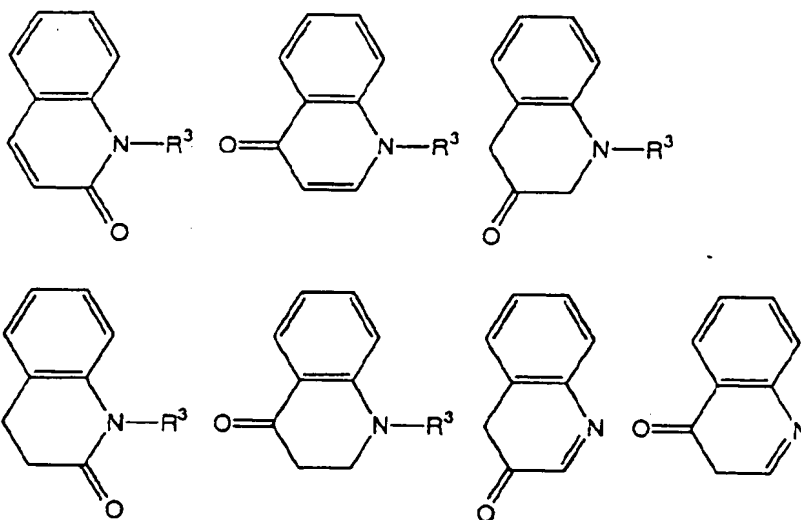
【0041】

【化11】



としては、 R^2 がオキシ基のときには、

下記の縮合2環が挙げられる。

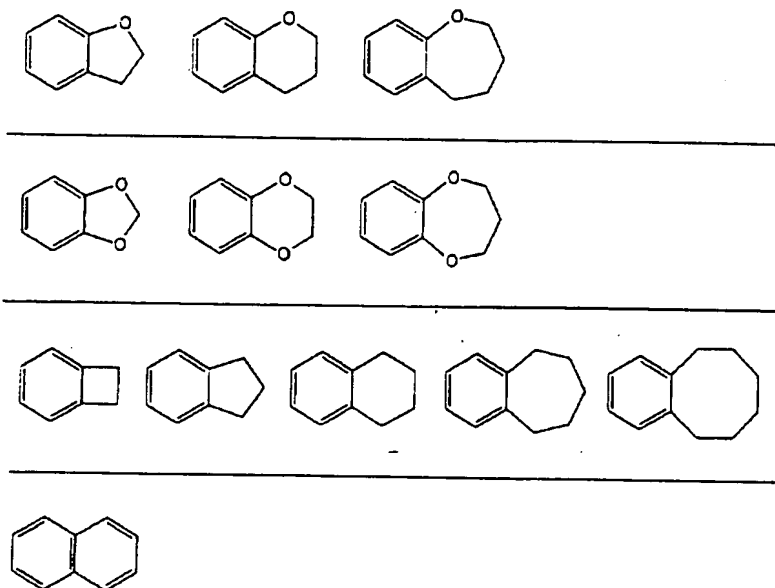


【0042】 R^5 及び R^6 は一体となって $-O-(CH_2)_1-$ ($1:2\sim4$ の整数)、 $-O-(CH_2)_m-O-$ ($m:1\sim3$ の整数)、 $-(CH_2)_n-$ ($n:2\sim6$ の整数) 又は $-CH=CH-CH=CH-$ を形成してもよい。

【0043】 隣接するベンゼン環と縮合した縮合環としては、下記のものが挙げられる。

【0044】

【化12】

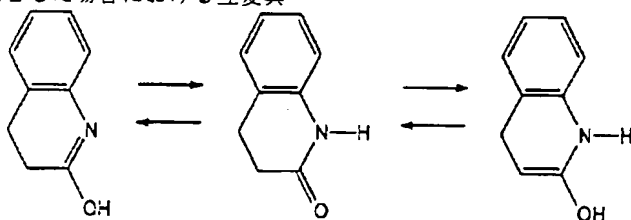


【0045】この縮合環を構成するベンゼン環に R^1 置換基が結合する。本発明化合物(I)は、 R^2 がオキシ基の場合、即ち、カルボニル基を有する場合には、溶存状態においてケト-エノール互変異性体を有する。下記に2位の炭素にオキシ基が結合した場合における互変異

性を例示する。従って、本発明化合物は、かかる互変異性体を包含する。

【0046】

【化13】



【0047】本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

【0048】また、本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。塩としては、具体的に塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。

【0049】さらに、本発明は、本発明化合物(I)及びその塩の各種の溶媒和物や結晶多形の物質をも包含する。

【0050】(製造法)本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。そ

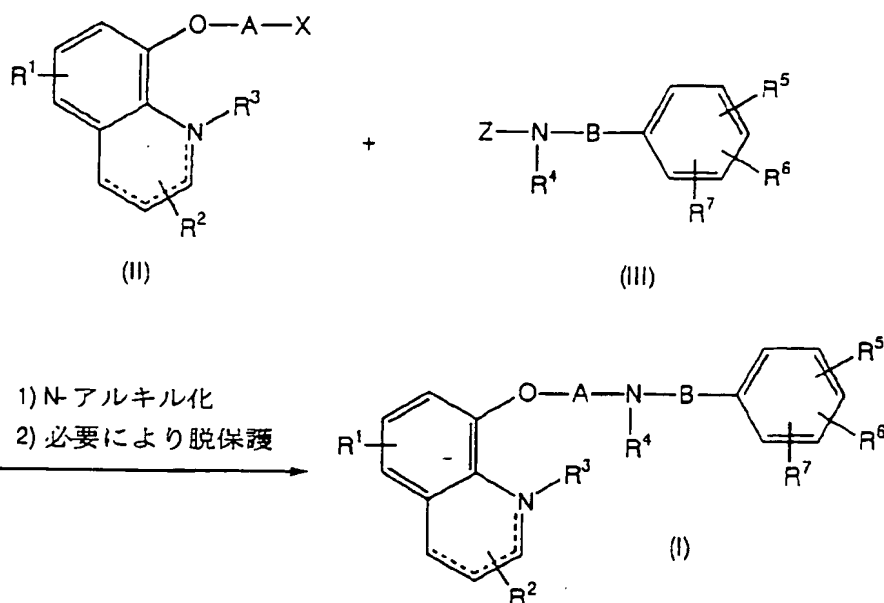
の際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やアミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0051】以下に本発明化合物の代表的な製造法を例示する。

第一製法

【0052】

【化14】



【0053】（式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A及びBは前記の意味を有し、Xは、ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等のアルキル基の活性化基を意味し、Zは水素原子、又は、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、 α -ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を意味する。）本製法は、上式中（II）及び（III）で示される化合物を適当な溶媒中で反応させ（N-アルキル化工程）、Zがアミノ基の保護基である場合又はその他の官能基が保護基で保護されている場合は、これらをそれぞれ脱保護して（脱保護工程）、上式中の（I）で示される本発明化合物を得る方法である。N-アルキル化工程は化合物（II）とその反応対応量ないし過剰量の（III）とを使用し、適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下（還流下）に行われる。この際反応対応量ないし過剰量の塩基を添加することが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

【0054】溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、あ

るいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、この反応に不活性な溶媒が適宜用いられるほか、無溶媒で反応を行うこともある。

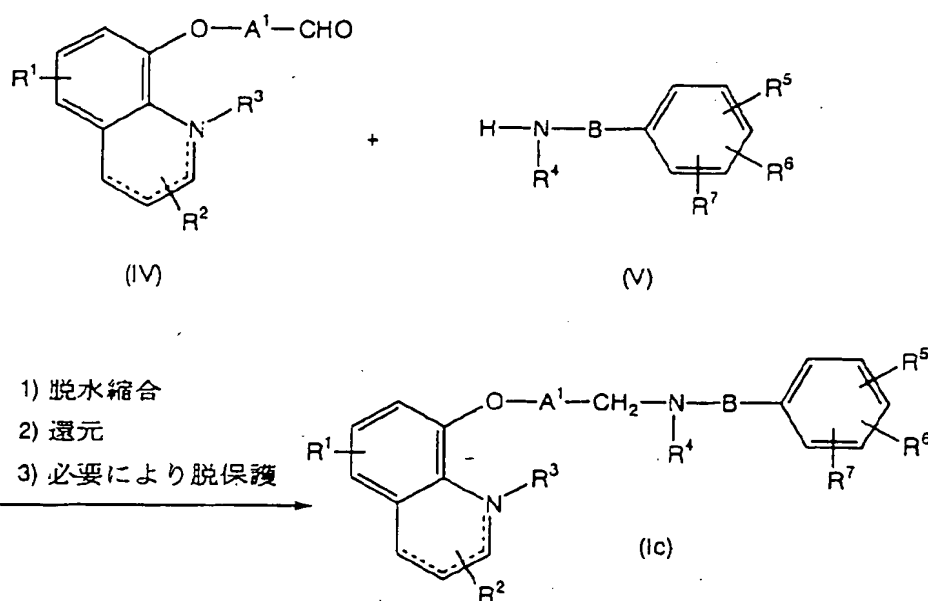
【0055】また、この反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の強塩基からなる無機塩類、水素化ナトリウム等が挙げられる。さらに塩基が液体である場合には、その塩基が溶媒を兼ねてもよい。

【0056】脱保護工程は、保護基の種類に応じて適宜に方法が採用される。例えば、Zがベンジル基やベンジロキシカルボニル基である場合には通常パラジウム炭素等の貴金属触媒を用いて加水素分解を行えばよく、またZがホルミル基や α -ブトキシカルボニル基等である場合には酸又はアルカリによる加水分解等の処理が用いられる。

【0057】第二製法

【0058】

【化15】



【0059】(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 及びBは前記の意味を有し、 A^1 は分枝を有していてもよいメチレン基を示す。)

本発明化合物(I)中、上式中(Ic)で示される化合物は、上式中(IV)で示されるアルデヒド化合物と

(V)で示されるアミン化合物を脱水縮合させ(縮合工程)、次いで還元する(還元工程)、いわゆる還元的アミノ化として知られる反応にて処理し、他の官能基が保護基で保護されている場合はこれを脱保護する(脱保護工程)ことにより得られる。

【0060】縮合工程は化合物(IV)とその反応対応量の(V)とを使用して適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下(還流下)に行われ、その際共沸脱水装置あるいは分子ふるい等の脱水剤を用いて脱水しながら反応を行ってもよい。また触媒として酢酸、p-トルエンスルホン酸等を加えることが好ましい。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセ

トニトリル等、この反応に不活性な溶媒が適宜用いられる。

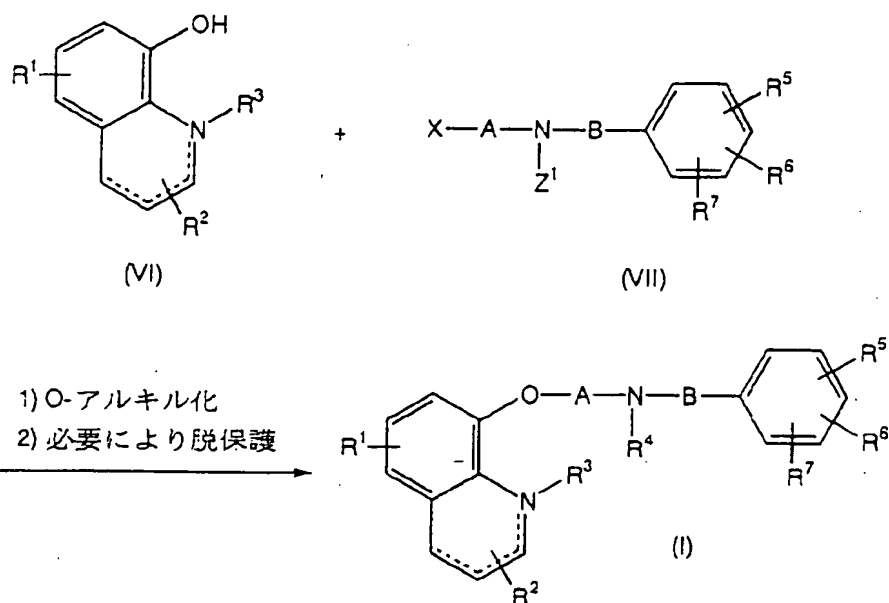
【0061】還元工程は適当な溶媒中金属水素化物等の還元剤を用いるか、あるいは貴金属触媒の存在下接触還元により行うことができる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が適宜用いられ、冷却下ないし加熱下に縮合工程と同様の溶媒を用いて行われる。接触還元の場合はパラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル等、通常接触還元で使用される溶媒中で常圧ないし加圧下に行われる。

【0062】なお本製法においては、縮合工程後脱水縮合体を単離してから還元工程を行ってもよいし、脱水縮合と還元との二つの反応を連続的又は同時に行ってもよい。また脱保護工程は、保護基の種類に応じて適宜に方法が採用される。

【0063】第三製法

【0064】

【化16】



【0065】(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , A, B及びXは前記の意味を有し、 Z^1 は R^4 と同じ意味を表すか、又はベンジル基、ホルミル基、アセチル基、 α -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を意味する。)

本製法は、上式中(VI)で示されるアルコール化合物及び(VII)で示される化合物を適当な溶媒中で反応させ(O-アルキル化工程)、 Z^1 がアミノ基の保護基である場合又はその他の官能基が保護基で保護されている場合は、これらをそれぞれ脱保護して(脱保護工程)、上式中の(I)で示される本発明化合物を得る方法である。

【0066】O-アルキル化工程は化合物(VI)とその反応対応量ないし過剰量の(VII)とを使用し、反応対応量ないし過剰量の塩基の存在下、適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下(還流下)に行われる。

【0067】溶媒としてはメタノール、エタノール等の

アルコール類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、若しくは、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が適宜用いられ、又は、水-ジクロロメタン、水-トルエン等の二層系の条件で反応を行ってもよい。

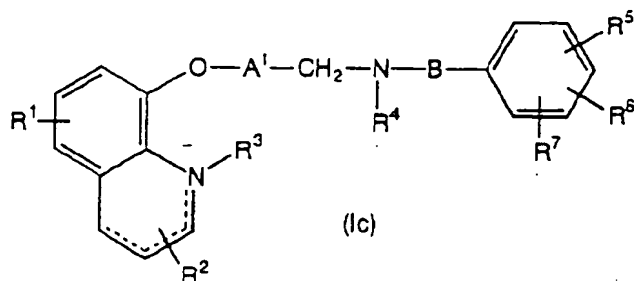
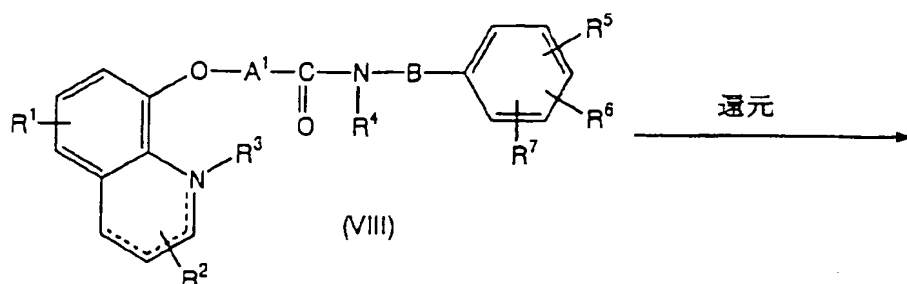
【0068】また、この反応に用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属アルコキシド類、あるいは水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム等の4級アンモニウム類等が挙げられる。さらにこれらの塩基とテトラブチルアンモニウム塩などの適当な相間移動触媒を併用してもよい。

【0069】本製法における脱保護工程は第一製法で説明した脱保護工程と同様に行うことができる。

【0070】第四製法

【0071】

【化17】



【0072】（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A' 及び B は前記の意味を有する。）

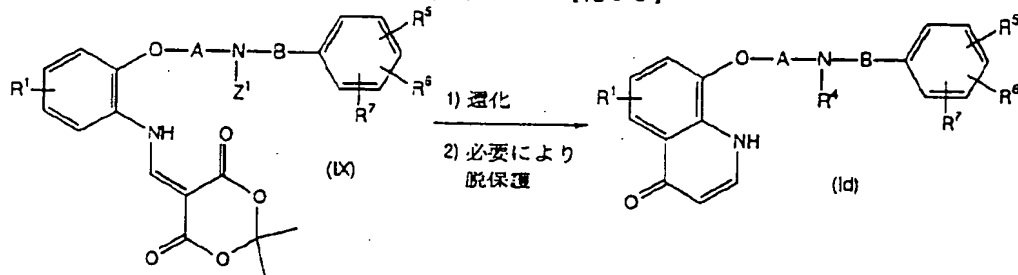
本発明化合物（I）中、上式中（Ic）で示される化合物は、酸アミド（VIII）を還元することにより得られる。この反応はエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、あるいはヘキサン、ベンゼン、トルエン等、反応に不活性な溶媒中で、冷却下ないし加熱下、好

ましくは0℃ないし加熱下（還流下）に適當な還元剤を用いて行われる。還元剤としてはボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等が適宜用いられる。

【0073】第五製法

【0074】

【化18】



【0075】（式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A 、 B 及び Z' は前記の意味を有する。）

一般式（Id）で示される本発明化合物は、一般式（IX）で示される化合物を環化し、必要により脱保護することにより得ることができる。

【0076】環化工程は通常溶媒の存在下又は非存在下、縮合生成物を加熱処理することにより行なわれる。反応温度は150度ないし350度程度であり、反応溶媒としてはナフタレンやジフェニルエーテル等が用いられる。脱保護工程は第一製法で説明した脱保護工程と同様に行

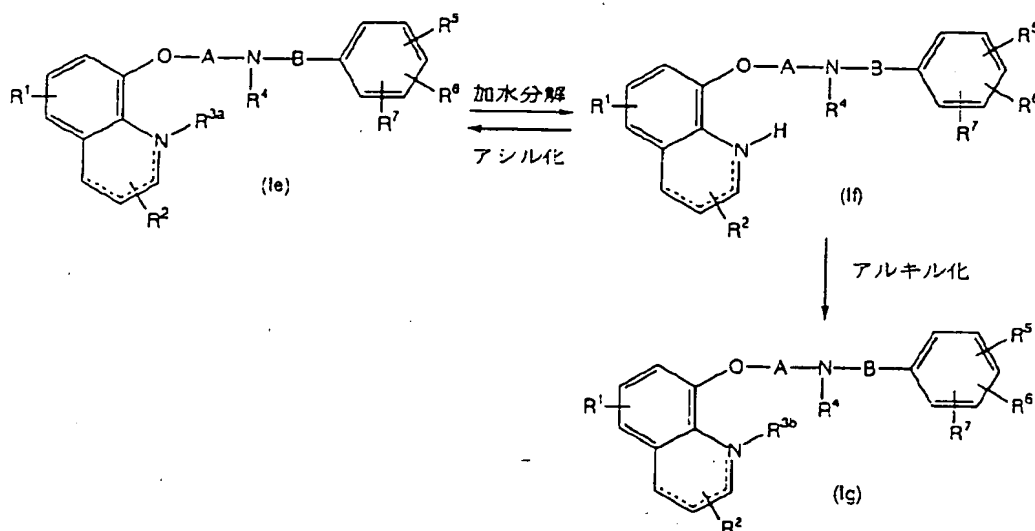
うことができる。

【0077】さらに本発明化合物の一部は、本発明の包含する別の化合物に対して適當な操作を加え、その構造の一部を変換することにより合成することができる。このような変換としては例えばアミド基の加水分解やN-アシル化、N-アルキル化などを挙げることができる。以下に代表的な変換例を掲げる。

【0078】第六製法

【0079】

【化19】



【0080】(式中、 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A及びBは前記の意味を有する。 R^{3a} は、低級アシル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味し、 R^{3b} は、低級アルキル基を意味する。)

本発明化合物(Ie)は、本発明化合物(If)をアシル化することにより得られる。また、本発明化合物(If)は、本発明化合物(Ie)を加水分解することにより得られる。アシル化では、本発明化合物(If)とその反応対応量又は過剰量のカルボン酸又はその反応性誘導体とを用いる。アシル化は、反応に不活性な溶媒中に行われる。反応性誘導体の種類によっては塩基の存在下

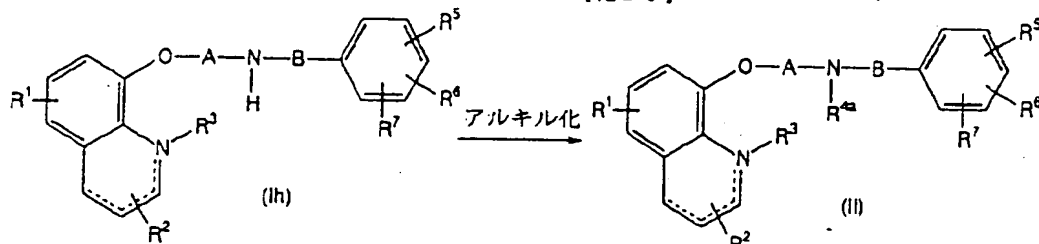
に反応を行うのが有利な場合がある。反応温度は、反応性誘導体の種類によって異なり、特に限定されない。

【0081】一方、加水分解は、酸又は塩基の存在下、室温乃至加熱下に行われる。本発明化合物(Ig)は、本発明化合物(If)をアルキル化することにより得られる。アルキル化は、第一製法のN-アルキル化又は第二製法と同様の還元的アミノ化を応用して行うことができる。

【0082】第七製法

【0083】

【化20】



【0084】(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , A及びBは前記の意味を有する。 R^{4a} は、低級アルキル基を意味する。)

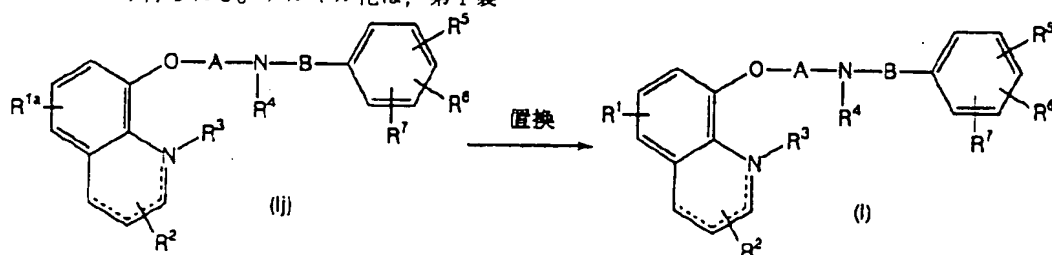
本発明化合物(Ii)は、本発明化合物(Ih)をアルキル化することにより得られる。アルキル化は、第1製

法と同様に行うことができる。

【0085】第八製法

【0086】

【化21】



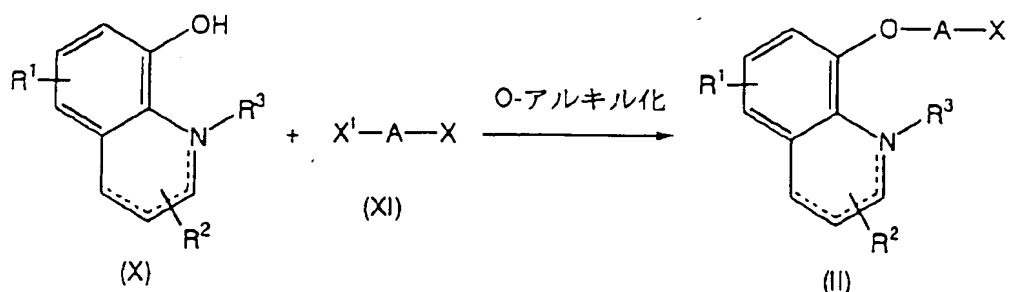
【0087】(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A及びBは前記の意味を有する。 R^{1a} は、ハロゲン原子を意味する。)

本発明化合物(I)は、本発明化合物(Ij)の置換基

R^{1a} を常法に従って置換することにより得られる。以下、これらの原料化合物の製造法について説明する。

【0088】

【化22】



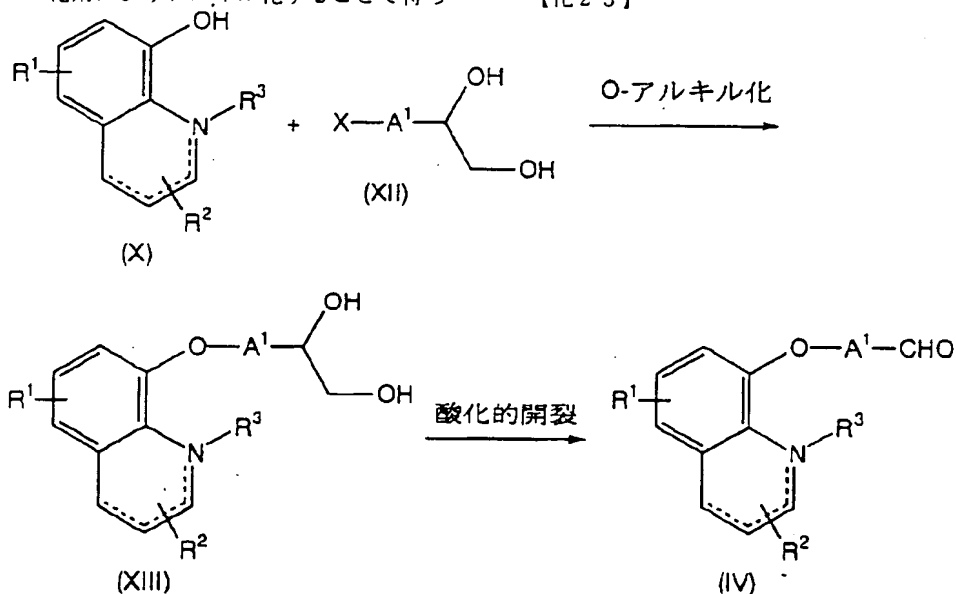
【0089】(式中、R¹、R²、R³、A及びXは前記の意味を有する。X¹は、ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等のアルキル基の活性化基を意味する。)

一般式(I I)で示されるエーテル化合物は、一般式(X)で示されるアルコール化合物を一般式(X I)で示されるアルキル化剤によりアルキル化することで得ら

れる。アルキル化反応は、アルコール化合物(X)とアルキル化剤(X I)とを反応対応量、あるいは一方を過剰量として用いて、塩基の存在下、適当な溶媒中で冷却下ないし加熱下、好ましくは室温ないし加熱下(還流下)に行われる。塩基、溶媒等は、第三製法のO-アルキル化と同様のものを好適に用いることができる。

【0090】

【化23】



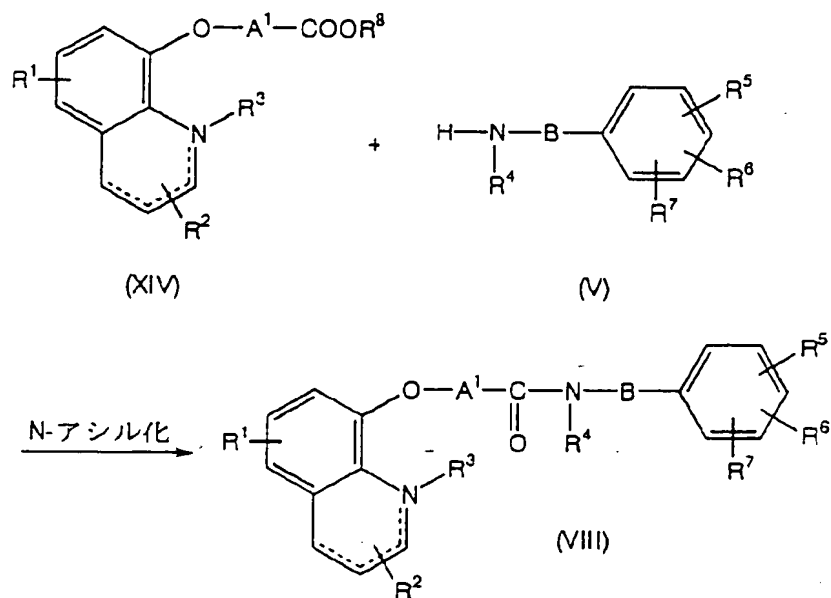
【0091】(式中、R¹、R²、R³、A¹、X及びX¹は前記の意味を有する。)

一般式(I V)で示されるアルデヒド化合物は、一般式(X)で示されるアルコール化合物を一般式(X I I)で示されるアルキル化剤によりアルキル化して、次いで、酸化的に開裂させることで得られる。アルキル化工

程は、第三製法と同様にして行うことができる。酸化的開裂工程では、過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤を用いることができる。

【0092】

【化24】



【0093】(式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 及びBは前記の意味を有する。 R^8 は、水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

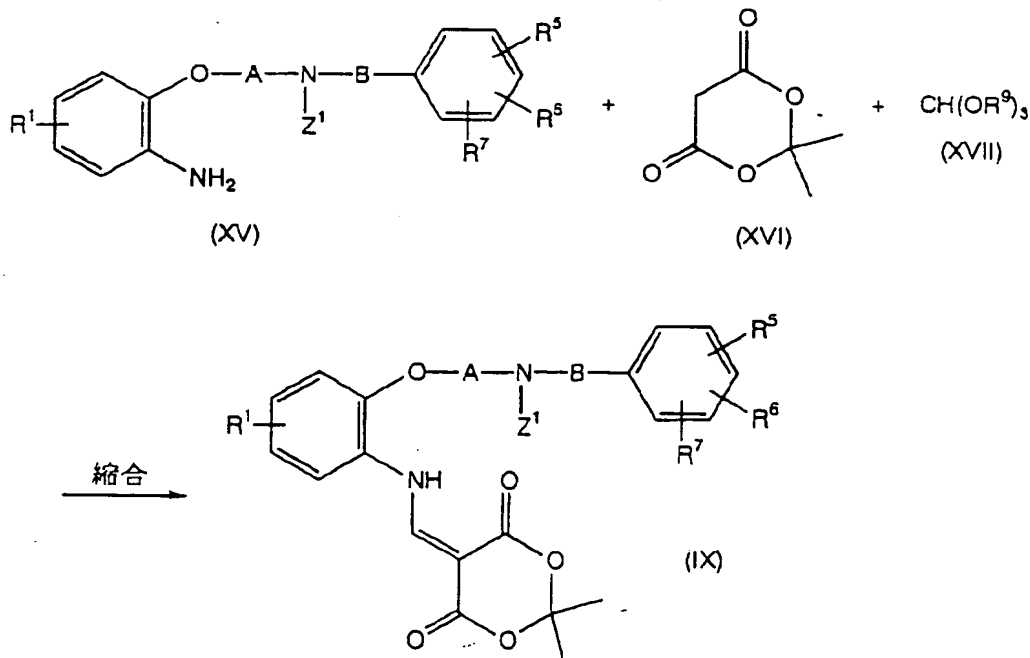
酸アミド(VIII)は、上式中(XIV)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と(V)で示されるアミン化合物をカップリングさせること(N-アシル化工程)で得ることができる。

【0094】アシル化工程は、化合物(XIV)又はその反応性誘導体と化合物(V)とを反応対応量、あるいは一方を過剰量として用い、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、あるいはエーテル、テトラヒドロフラ

ン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、水等、この反応に不活性な溶媒中に行われる。反応性誘導体の種類によっては塩基の存在下に反応を行うのが有利な場合があり、そのような塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等が挙げられる。さらにピリジン等液体の塩基の場合、その塩基を溶媒として用いてもよい。反応温度は反応性誘導体の種類によって異なり、特に限定されない。

【0095】

【化25】



【0096】(式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ,

素原子又は低級アルキル基を意味する。)

体(XV), メルドラム酸(XVI)及びオルトギ酸エステル(XVII)を縮合させることで得られる。この縮合反応は室温ないし加熱下、好ましくは加熱還流下に行なわれる。メルドラム酸(XVI)はアニリン誘導体(XV)に対して当量ないし過剰量用いればよく、オルトギ酸エステル(XVII)は通常過剰量を用いられる。オルトギ酸エステルとしてはオルトギ酸メチルやオルトギ酸エチルが好ましい。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン等の炭化水素類やテトラヒドロフラン、アセトニトリル等の通常の溶媒を用いることができるが、オルトギ酸エステルを溶媒として用いるのが便利である。本工程におけるアミノ基の保護基としてはアセチル基やエトキシカルボニル基等が好ましい。

【0097】上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

【0098】

【発明の効果】本発明の化合物は5-HT受容体に対して親和性を有し、とりわけ、5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1A}受容体に対して高い親和性を示す。又本発明の化合物は薬理試験において強い不安寛解作用を示す。このため本発明の化合物は精神神経疾患を初めとする、5-HT神経系が関与する種々の疾患の処置に用いることができる。このような疾患としては例えば不安、緊張及びうつ、精神分裂病などの精神神経疾患、性的機能障害、食餌摂取の障害、睡眠障害、及び薬物依存等が挙げられる。さらにこれらは脳卒中、脳虚血、認識障害、学習・記憶障害、アルツハイマー病、動揺病などの処置のために用いることができる。さらにまた、これらは偏頭痛や高血圧等の循環器系の障害や、胃腸障害などの消化管疾患に対して用いることができる。

【0099】以下に本発明化合物の5-HT_{1A}受容体に対する親和性及び不安寛解作用について、実験例を掲記して説明する。

【0100】5-HT_{1A}受容体に対する親和性試験

(実験方法) 5-HT_{1A}受容体に対する親和性は、Peroutkaの方法[J. Neurochem. 47, 529(1986)]に従い、ラット海馬の標本を用いてトリチウム標識した8-OH-DPATの置換を測定することにより求め、K_i値として表した。この結果、本発明化合物は、5-HT_{1A}受容体に対する親和性が強いことが確認された。このため本発明化合物は、5-HT神経系に關与する種々の疾患の予防又は治療において、より優れた効果を有することが期待できる。

【0101】不安寛解作用試験

(実験方法) 本発明化合物の不安寛解作用を、ラットにおける社会的相互作用を指標として調べた[J. Neurosc

i. Methods., 2, 219(1980)]。不安寛解作用は社会的、

相互作用時間の増加として示される。あらかじめ数日間ハンドリングを行った雄性ウイスターラットに薬物を腹腔内投与し、30分後、2匹を一組として試験用のケージに入れ、10分間観察した。その間、ラットが臭い嗅ぎ行動、追従行動、毛づくろい行動などの能動的な社会的相互作用を行った時間を測定した。10分間のうちの社会的相互作用の秒数の合計を求め、薬物非投与群と比較した。本発明化合物の投与群では対照群に対して社会的相互作用時間の有意な増加が認められた。以上の結果より、本発明化合物が不安を始めとする5-HT_{1A}受容体が関与する疾患に対して、有効な薬剤であることが示された。

【0102】一般式(I)で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他添加剤を用いて調製される。

【0103】製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

【0104】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01~300mg、好ましくは0.1~100mg程度であり、これを一回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

【0105】

【実施例】以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

【0106】参考例1

6-フルオロ-8-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン 1.2g、炭酸水素ナトリウム 1.1g、硫酸水素テトラブチルアンモニウム 0.45g、1, 2-ジブromoエタン 8.58ml、水 10mlを混和し、70℃で2時間攪拌した。冷後希塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を希塩酸と水で洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロパノールで再結晶することにより、8-(2-ブromoエトキシ)-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン 1.47gを得た。

【0107】質量分析値(EI, m/z): 287 (M⁺), 289 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)

δ : 2.65 (2H, t, C4-H₂), 2.93 (2H, t, C3-H₂), 3.67 (2H, t, CH₂Br), 4.32 (2H, t, OCH₂), 6.4~6.7 (2H, m, Ar), 7.86 (1H, br s, NH)

参考例2

1-アセチル-5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-オール850mg, 1, 2-ジブプロモエタン7.0ml, 炭酸カリウム840mg, 臭化テトラブチルアンモニウム70mg, ジメチルホルムアミド14mlを混和し, 80℃で16時間攪拌した。

1, 2-ジブプロモエタン4ml及び炭酸カリウム840mgを追加し, 80℃で更に24時間攪拌した。冷後不溶物を濾去, 溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル 3:1) で精製し, 1-アセチル-8-(2-ブプロモエトキシ)-5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 300mgを得た。

【0108】質量分析値 (EI, m/z): 317 (M⁺+2), 315 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.5~2.2 (2H, m), 2.08 (3H, s, COCH₃), 2.2~3.2 (3H, m), 3.58 (2H, t, CH₂Br), 4.26 (2H, t, OCH₂), 4.4~4.8 (1H, m), 6.7~7.0 (2H, m, Ar)。

【0109】参考例3

6-フルオロ-8-キノリノール 448mg, α -モノクロロヒドリン456mg, 炭酸カリウム1.90g, アセトニトリル20mlの混合物を, 一夜加熱環流した。冷後混合物にシリカゲル2.5gを加えてスラリー状とし, 溶媒を留去後, 酢酸エチル-メタノール混合溶媒で溶出して有機物を回収した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール-アンモニア 5:1:0.1) で精製することにより, 3-(6-フルオロ-8-キノリルオキシ)-1, 2-プロパンジオール 133mgを得た。

【0110】質量分析値 (FAB, m/z): 238 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD, TMS内部標準)

δ : 3.6~3.9 (2H, m, CH₂OH), 3.9~4.5 (3H, m, OCH₂CH), 7.1~7.5 (2H, m, Ar), 7.66 (1H, dd, Ar), 8.38 (1H, dd, Ar), 8.87 (1H, d, Ar)。

【0111】シリカゲル1gを塩化メチレン5mlに懸濁させ, 攪拌下, 過ヨウ素酸ナトリウム180mgの水溶液 (1ml) を滴下した。これに3-(6-フルオロ-8-キノリルオキシ)-1, 2-プロパンジオール 133mgの塩化メチレン-メタノール (5:1) 溶液

(6ml) を滴下し, 室温で攪拌した。1時間後過ヨウ素酸ナトリウム60mgの水溶液 (0.5mg) を加え, 更に30分間攪拌した。反応液を濾過後溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール 30:1) で精製して, (6-フルオロ-8-キノリルオキシ) アセトアルデヒド 90mgを得た。この化合物は, 溶液中において, 水和物との平衡が観察された。

【0112】質量分析値 (FAB, m/z): 206 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃-CD₃OD, TMS内部標準)

δ : 4.24 (2H, d, OCH₂), 5.10 (1H, t, CH(OH)₂), 6.8~7.1 (2H, dd \times 2, Ar), 7.43 (1H, dd, Ar), 8.08 (1H, dd, Ar), 8.83 (1H, d, Ar)。

【0113】参考例4

4-(4-メトキシフェニル) 酪酸9.71gに塩化チオニル30mlを加え, 70℃で2時間攪拌した後, 過剰の塩化チオニルを減圧留去し, 酸塩化物を得た。別にエタノールアミン9.05mlを塩化メチレン200mlに溶解し, この溶液に先の酸塩化物の塩化メチレン溶液 (50ml) を徐々に滴下した。室温で1時間攪拌後不溶物を濾別し, 濾液を濃縮後残渣に酢酸エチルを加え, 希塩酸, 水酸化ナトリウム水溶液, 水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル) ブチルアミド 8.75gを無色結晶として得た。

【0114】質量分析値 (EI, m/z): 238 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.7~2.3 (4H, m, COCH₂CH₂), 2.4~2.8 (3H, m, ベンジル位, OH), 3.3~3.6 (2H, m, CH₂N), 3.6~3.9 (2H, m, CH₂O), 3.78 (3H, s, OCH₃), 5.9 (1H, br, NH), 6.81 (2H, d, Ar), 7.09 (2H, d, Ar)。

【0115】水素化リチウムアルミニウム1.52gをテトラヒドロフラン50mlに懸濁し, 氷冷下, N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル) ブチルアミド 2.37gを滴下し, 室温で一夜攪拌した。再び氷冷して硫酸ナトリウム10水塩を気体の発生がなくなるまで加え, さらに攪拌した。不溶物を濾去した後濾液を濃縮することにより, N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル) ブチルアミン 2.01gを得た。

【0116】質量分析値 (EI, m/z): 223 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.2~1.8 (4H, m, CH₂CH₂), 1.98 (2H, br, s), 2.4~3.9 (4H, m), 2.75 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.62 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.78 (3H, s, OCH₃), 6.81 (2H, d, Ar), 7.09 (2H, d, Ar)。

【0117】N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2.0g 及びトリエチルアミン 1.88ml を塩化メチレン 40ml に溶解し、この溶液に氷冷下、クロロギ酸エチル 1.03ml を加え2時間攪拌した。反応終了後水を加え、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、N-エトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2.65g を得た。

【0118】質量分析値 (EI, m/z): 296 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.25 (3H, t, CH₂CH₃), 1.1~1.8 (5H, m), 2.4~2.7 (2H, m, ベンジル位), 3.1~3.6 (4H, m, CH₂NCH₂), 3.6~3.9 (2H, m, OCH₂CH₂N), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.14 (2H, q, CH₂CH₃), 6.81 (2H, d, Ar), 7.09 (2H, d, Ar)。

【0119】N-エトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2.65g をピリジン 25ml に溶解し、氷冷下、塩化p-トルエンスルホン 2.05g を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後水を加え、酢酸エチル-ジエチルエーテルの混合溶媒で抽出し、希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製することにより、2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エチルp-トルエンスルホナート 1.95g を得た。

【0120】質量分析値 (FAB, m/z): 449 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.18 (3H, t, CH₂CH₃), 1.3~1.7 (4H, m), 2.3~2.7 (2H, m, ベンジル位), 2.44 (3H, s, ArCH₃), 3.1~3.6 (4H, m, CH₂NCH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.0~4.3 (2H, m, OCH₂CH₂N), 4.04 (2H, q, CH₂CH₃), 6.94 (2H, d, Ar), 7.08 (2H, d, Ar), 7.33 (2H, d, Ar), 7.76 (2H, d, Ar)。

r)。

【0121】参考例5

1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-オール 1.43g をアセトン 50ml に溶解し、炭酸カリウム 3.34g, プロモ酢酸エチル 1.75g を加え、4時間加熱環流した。反応液を濾過後、濾液を濃縮し、得られた油状物をクロロホルムで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール 20:1) で精製することにより、2-(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルオキシ)酢酸エチル 2.06g を油状物として得た。

【0122】質量分析値 (EI, m/z): 263 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.22 (3H, t, CH₂CH₃), 1.30 (3H, t, CH₂CH₃), 1.6~2.0 (2H, m, キノリンC3-H₂), 2.76 (2H, t, キノリンC4-H₂), 3.0~3.2 (4H, m, NCH₂CH₂, キノリンC2-H₂), 4.27 (2H, t, OCH₂CH₃), 4.63 (2H, s, OCH₂CO), 6.4~7.0 (3H, m, Ar)。

【0123】2-(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルオキシ)酢酸エチル 1.0g, 4-メトキシフェネチルアミン 1.72g をエタノール 10ml 中で24時間加熱環流した。溶媒を留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-n-ヘキサン 2:1) で精製し、2-(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルオキシ)-N-(4-メトキシフェネチル)アセトアミド 1.18g を油状物として得た。

【0124】質量分析値 (EI, m/z): 368 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.25 (3H, t, CH₂CH₃), 1.6~1.9 (2H, m, キノリンC3-H₂), 2.6~3.1 (8H, m, キノリンC2-H₂, キノリンC4-H₂, NCH₂CH₃, ArCH₂), 3.45 (2H, q, NHCH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.60 (2H, s, OCH₂CO), 6.6~7.1 (7H, m, Ar), 8.50 (1H, br s, CO NH)。

【0125】参考例6

N-[2-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 1.08g を塩化メチレン 10ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 0.5g 及び水 10ml を加えた。この混合物に攪拌下クロロギ酸エチル 3.90ml を滴下し、室温

で2時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をジソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-エトキシカルボニル-N-

[2-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 1.02gを得た。

【0126】質量分析値(EI, m/z): 434 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)
δ: 1.22~1.27 (3H, m, CH₂CH₃), 1.58~1.61 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₂Ar), 2.58 (2H, t, CH₂Ar), 3.41 (2H, t, NCH₂), 3.65 (2H, t, NC H₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.1~4.2 (2H, m, CH₂CH₃), 4.1~4.3 (2H, m, OCH₂), 6.7~6.9 (2H, m, Ar), 6.81 (2H, d, Ar), 7.08 (2H, d, Ar), 7.95 (1H, dd, Ar)。

【0127】N-エトキシカルボニル-N-[2-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 950mgをエタノール20mlに溶解し、10%パラジウム炭素95mgを加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。不溶物を濾去後溶媒を留去し、粗製のアニリン中間体を得た。

【0128】別にオルトギ酸メチル17mlにメルドラム酸530mgを加えて2時間加熱環流し、一旦室温まで冷却した後、さきのアニリン中間体のオルトギ酸メチル溶液17mlを滴下し、3時間加熱環流した。減圧濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:塩化メチレン-酢酸エチル 20:1)で精製し、エーテルから結晶化させることにより、5-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-フルオロフェニルアミノ]メチレン-2,2-ジメチル-1,3-ジオキ

サン-4,6-ジオン 860mgを得た。

【0129】質量分析値(FAB, m/z): 559 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(CDCI₃, TMS内部標準)
δ: 1.2~1.3 (3H, m, CH₂CH₃), 1.58 (6H, s, gemCH₃), 1.71 (4H, s like m, CH₂CH₂), 2.56 (2H, t like m, ベンジル位), 3.40, 3.71 (4H, t×2, CH₂NCH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.1~4.4 (4H, m, OCH₂×2), 6.7~6.9 (4H, m, Ar), 7.06 (2H, d, Ar), 7.26 (1H, s, Ar), 8.57 (1H, d, CH), 11.48 (1H, br d, NH)。

【0130】実施例1

8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 432mg, 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミン 870mg及び炭酸水素ナトリウム 126mgをアセトニトリル10ml中で4.5時間加熱環流した。反応液にクロロホルム及び希塩酸を加えて振盪攪拌し、有機層を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム水溶液で乾燥後溶媒を留去し、残渣をアセトンで洗浄することにより、粗製の8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 370mgを得た。これをメタノール中塩化水素ガスで処理し、エタノールから再結晶することにより、8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 塩酸塩 362mgを得た。

【0131】融点 192-195℃

元素分析値 (C₂₂H₂₅N₂O₄F·HClとして)

	C	H	N	Cl	F
理論値 (%)	60.43	6.00	6.41	8.11	4.35
実験値 (%)	60.28	5.93	6.41	7.94	4.36

実施例2

8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 333mg, 4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 620mg, 炭酸水素ナトリウム 146mgをアセトニトリル10ml中で2.5時間加熱環流した。8-(2-ブロモエトキシ)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 167mgを追加し、更に2.5時間加熱環流した。反応液にアセトンを加えて不溶物を濾去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-アンモニア

50:1:0.1)で精製することにより、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 448mgを得た。このうち300mgをエタノール中塩化水素ガスで処理し、エタノールから再結晶することにより、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 塩酸塩 283mgを得た。

【0132】融点 220-223℃

- C H N Cl F
- 理論値 (%) 62.48 6.67 6.62 8.38 4.49
 実験値 (%) 62.54 6.67 6.42 8.41 4.38
- 実施例2と同様の方法により、以下の実施例3乃至6に示す化合物を合成した。
- 【0133】実施例3
 6-フルオロ-8-[2-(4-メトキシフェネチルアミノ)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 塩酸塩
 融点 225-229℃
- C H N Cl F
- 理論値 (%) 60.83 6.13 7.09 8.98 4.81
 実験値 (%) 60.51 6.13 7.00 9.10 4.75。
- 【0134】実施例4
 6-フルオロ-8-[2-(4-メチルフェネチルアミノ)エトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 塩酸塩
 融点 242-244℃
- C H N Cl F
- 理論値 (%) 63.40 6.38 7.39 9.36 5.01
 実験値 (%) 63.14 6.32 7.37 9.40 4.89。
- 【0135】実施例5
 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン 0.5フマル酸塩
 原料化合物：6-フルオロ-8-ヒドロキシ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-オン
 融点 145-147℃
- C H N F
- 理論値 (%) 65.49 6.81 6.11 4.14
 実験値 (%) 65.26 6.85 6.05 3.93。
- 【0136】実施例6
 6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1-メチルキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩
 原料化合物：6-フルオロ-8-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
 融点 144-146℃
- C H N Cl F
- 理論値 (%) 63.52 6.49 6.44 8.15 4.37
 実験値 (%) 63.13 6.61 6.39 8.13 3.88。
- 【0137】実施例7
 1-アセチル-8-(2-ブromoエトキシ)-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 280 mg, 4-メトキシフェネチルアミン 0.27 g, 炭酸カリウム 0.12 g, アセトニトリル 6 ml を混和し、2.5時間加熱環流した。冷後不溶物を濾去、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：クロロホルム-メタノール 50:1)で精製し、N-[2-(1-アセチル-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシフェネチルアミン 340 mg を得た。これをエーテル中塩化水素で処理し、イソプロパノール-エーテルの混合溶媒より結晶化させ、N-[2-(1-アセチル-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシフェネチルアミン 塩酸塩とした。
- C H N Cl F
- 理論値 (%) 62.48 6.67 6.62 8.38 4.49
 実験値 (%) 62.26 6.64 6.57 8.45 4.23
- 【0138】融点 143-144℃
- 実施例7と同様の方法により、実施例8及び9に示す化合物を合成した。
- 【0139】実施例8
- C H N Cl F
- 理論値 (%) 62.48 6.67 6.62 8.38 4.49
 実験値 (%) 62.26 6.64 6.57 8.45 4.23
- N-[2-(1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシ

物

融点 127-129℃

元素分析値 (C₂₁H₂₆N₂O₃ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.75 H₂Oとして)

C H N

理論値 (%) 64.85 6.98 6.58

実験値 (%) 64.77 6.60 6.21。

【0140】実施例9

N-[2-(1-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシ

シフェネチルアミン 0.5 フマル酸塩 0.25 水和物

融点 125-128℃

元素分析値 (C₂₂H₂₈N₂O₃ · 0.5 C₄H₄O₄ · 0.25 H₂Oとして)

C H N

理論値 (%) 66.88 7.13 6.50

実験値 (%) 67.01 7.04 6.51。

【0141】実施例10

(6-フルオロ-8-キノリルオキシ)アセトアルデヒド 89 mg, 4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 116 mg, 酢酸 0.1 ml, 塩化メチレン 5 ml を混和し, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 184 mg を加え, 室温で攪拌した。1時間後酢酸 0.1 ml 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 46 mg を追加し, 更に1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 塩化メチレンで抽出し, 有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール-アンモニア 20:1:0.1) で精製し, 遊離塩基 48 mg を得た。これをシュウ酸で処理し, エタノール-エーテルより結晶化させ, N-[2-(6-フルオロ-8-キノリルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2 シュウ酸塩を得た。

【0142】融点 141-144℃

元素分析値 (C₂₂H₂₅N₂O₃F · 2 C₂H₂O₄として)

C H N F

理論値 (%) 56.93 5.33 5.11 3.46

実験値 (%) 57.61 5.44 5.20 3.11

実施例10と同様の方法により, 実施例11に示す化合物を合成した。

【0143】実施例11

N-[2-(8-キノリルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2 シュウ酸塩

融点 91-95℃

元素分析値 (C₂₂H₂₅N₂O₃ · 2 C₂H₂O₄として)

C H N

理論値 (%) 58.86 5.70 5.28

実験値 (%) 58.74 5.95 5.44

実施例12

5-フルオロ-8-キノリノール 163 mg をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し, 水素化ナトリウム (60%油性) 48 mg を加え, 室温で30分間攪拌した。この溶液に2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エチル p-トルエンスルホナート 449 mg を加え, 100℃で6時間攪拌した。冷後反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し, 有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル 2:1) で精製し, 8-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-5-フルオロキノリン 251 mg を得た。

【0144】質量分析値 (FAB m/z): 111

(M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)
 δ : 1.25 (3H, t, CH₂CH₃), 1.4~1.8 (4H, m, CH₂CH₂), 2.4~2.7 (2H, m, ベンジル位), 3.3~3.9 (CH₂NCH₂), 3.77 (OCH₃), 4.15 (2H, q, CH₂CH₃), 4.2~4.5 (2H, m, OCH₂), 6.9~7.2 (2H, m, Ar), 7.48 (1H, dd), 8.39 (1H, dd), 8.96 (1H, dd)。

【0145】8-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-5-フルオロキノリン 250 mg をエタノール 20 ml に溶解し, 12N-水酸化カリウム水溶液 5 ml を加えて3日間加熱環流した。反応終了後水を加え, 酢酸エチルで抽出し, 水及び飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール-アンモニア 20:1:0.1) で精製することにより, 5-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン 191 mg を得た。これをシュウ酸で処理し, メタノール, イソプロパノールの混合溶媒で再結晶することにより, 1 シュウ酸塩とした。

【0146】融点 192-195℃

元素分析値 ($C_{22}H_{21}N_2O_2F \cdot C_2H_2O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	62.87	5.94	6.11	4.14
実験値 (%)	63.08	5.91	6.14	4.08

実施例12と同様の方法により、次の実施例13に示す化合物を合成した。

【0147】実施例13

6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン-2(1H)-オン (遊離塩基)

原料化合物: 6-フルオロ-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

融点 132-134℃

元素分析値 ($C_{22}H_{21}N_2O_2F$ として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	68.73	6.55	7.29	4.94
実験値 (%)	68.80	6.63	7.28	4.48

実施例14

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム240

元素分析値 ($C_{22}H_{23}N_2O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C	H	N
理論値 (%)	69.88	7.82	6.79
実験値 (%)	69.56	7.92	6.67

実施例14と同様の方法により、実施例15に示す化合物を合成した。

【0149】実施例15

N-[2-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒド

元素分析値 ($C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

	C	H	N	Cl
理論値 (%)	59.71	7.40	6.63	16.79
実験値 (%)	59.83	7.36	6.62	16.61

実施例16

5-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-4-フルオロフェニルアミノ]メチレン-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン 600mgとジフェニルエーテル12mlを混和し、アルゴン気流下、270℃の油浴上10分間加熱環流した。反応後混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム-メタノール-アンモニア 100:1:0.1-100:3:0.3)で精製し、6-フルオロ-8-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン-4-オン 396mgを得た。

【0151】質量分析値 (FAB, m/z): 457 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃, TMS内部標準)

δ: 1.25 (3H, t, CH₂CH₃), 1.58 (4H, br s, CH₂CH₂), 2.64 (2H, t, like m. ベンジル位) 3.20 3.71 (t

mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、0℃に冷却した。ここへ2-(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルオキシ)-N-(4-メトキシフェニル)アセトアミド 1.18gのテトラヒドロフラン溶液20mlを滴下し、室温で6時間攪拌し、さらに2時間加熱環流した。反応液を冷却しながら硫酸ナトリウム・10水和物 1.03gを加え、さらに室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、反応液を濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム-メタノール 20:1)で精製し、遊離塩基を得た。さらにこの遊離塩基をエタノール中フマル酸で処理することにより、N-[2-(1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリルオキシ)エチル]-4-メトキシフェニルアミン 0.5フマル酸塩 446mgを得た。

【0148】融点 132-134℃

ロ-8-キノリルオキシ)エチル]-4-メトキシフェニルアミン 2塩酸塩 0.5水和物。

【0150】融点 193-195℃

H, t×2, CH₂NCH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.2~4.4 (4H, m, OCH₂×2), 6.26 (1H, d, Ar), 6.74 (1H, dd, Ar), 6.81 (2H, d, Ar), 7.04 (2H, d, Ar), 7.56 (1H, dd, Ar), 7.64 (1H, dd, Ar), 10.04 (1H, br s, NH)。

【0152】6-フルオロ-8-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン-4-オン 347mg, エタノール3ml, 10N-水酸化カリウム水溶液3mlを12時間加熱環流した。冷後反応液に水を加え、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルから結晶化させ、6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン-4-オン 0.25水和物 180mgを得た。

【0153】融点 156-161℃

元素分析値 ($C_{22}H_{25}N_2O_3F \cdot 0.25H_2O$ として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	67.94	6.61	7.20	4.88
実験値 (%)	67.78	6.57	7.13	4.89

実施例 17

N-[2-(1-アセチル-5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシフェネチルアミン (実施例7の化合物) 250mg, 水酸化カリウム1.0g, 水1ml及びエタノール6mlを混和し, 3時間加熱環流した。ここで水酸化カリウム1.0g, 水1ml及びエタノール6mlを更に追加し, 4時間加熱環流した。冷後水を

加え, 希塩酸で弱アルカリ性とした後塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後溶媒を留去し, N-[2-(5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシフェネチルアミン 200mgを得た。これをエーテル中塩化水素で処理し, エタノール-エーテルから再結晶することにより, 塩酸塩とした。

【0154】融点 190-192℃

元素分析値 ($C_{20}H_{25}N_2O_2F \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として)

	C	H	N	Cl	F
理論値 (%)	56.94	6.57	6.64	16.8	14.50
実験値 (%)	56.95	6.73	6.61	16.87	14.41

実施例17と同様の方法により, 実施例18乃至20に示す化合物を合成した。

【0155】実施例18

N-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-メトキシフェネチルアミン 2塩酸塩 0.25水和物

融点 201-203℃

元素分析値 ($C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ として)

	C	H	N	Cl
理論値 (%)	59.48	7.11	6.94	17.56
実験値 (%)	59.86	7.22	6.62	17.16

実施例 19

N-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]チラミン シュウ酸塩

融点 250-253℃ (分解)

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$ として)

	C	H	N
理論値 (%)	62.67	6.51	6.96
実験値 (%)	62.61	6.71	7.08

N-[2-(5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 0.5フマル酸塩
融点 177-178℃

実施例 20

元素分析値 ($C_{22}H_{29}N_2O_3F \cdot 0.5C_4H_4O_4$ として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	66.96	7.26	6.51	4.41
実験値 (%)	66.79	7.32	6.48	4.14

【0156】実施例21

6-フルオロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン (実施例2に記載の化合物) 1.04gをテトラヒドロフラン15mlに溶解し, ボラン-ジメチルスルフィド錯体1.08mlを加え, 3時間加熱環流した。反応液を氷浴で冷却しながらメタノール1.32ml, 続いて濃塩酸2.8mlを滴下した後, 15分間環流した。混合物を濃縮して有機溶

媒を除き, 残った水溶液に1N-水酸化ナトリウムを加えてpH5に調整した。析出する結晶を水, 酢酸エチル, エーテルの順で洗い, エタノール-エーテルの混合溶媒で再結晶することにより, N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 塩酸塩 790mgを得た。

【0157】融点 183-186℃

元素分析値 ($C_{22}H_{29}N_2O_3F \cdot HCl$ として)

	C	H	N	Cl	F
理論値 (%)	61.62	7.30	6.35	8.67	4.41

実験値 (%) 64.67 7.44 6.89 8.70 4.52

実施例 2 2

N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン塩酸塩(実施例 2 1 の化合物) 520 mg を塩化メチレン 8 ml に懸濁させ、炭酸カリウム 439 mg の水溶液(10 ml)を加えた。この溶液に攪拌下クロロギ酸ベンジル 239 mg の塩化メチレン溶液(2 ml)を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 650 mg を得た。

【0158】質量分析値(FAB, m/z): 507 (M⁺+1), 506 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)
 δ : 1.57 (4H, br s, CH₂CH₂), 1.91 (2H, br s, キノリンC3-H₂), 2.5~2.7 (2H, m, CH₂C₆H₄OCH₃), 2.71 (2H, t, キノリンC4-H₂), 3.1~3.5 (4H, m, CH₂N \times 2), 3.6~3.7 (2H, m, CH₂N), 3.77 (3H, s, OCH₃), 3.9~4.1 (2H, m, OCH₂), 5.13 (2H, s, OCH₂Ph), 6.2~6.4 (2H, m), 6.80 (2H, d), 6.9~7.1 (2H, m), 7.3~7.4 (5H, m)。

【0159】N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 300 mg をアセトニトリル 1.8 ml に溶解し、37%ホルマリン 237 μ l, シアノ水素化ホウ素ナトリウム 60 mg を加えた。攪拌下少量の酢酸を滴下して pH を 7 に調整した。1 時間攪拌後溶媒を留去し、残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液及びエーテルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ベンゼン-酢酸エチル 20:1)で精製することにより、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 265 mg を得た。

【0160】質量分析値(FAB, m/z): 521 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS内部標準)
 δ : 1.5~1.7 (4H, br s, CH₂CH₂), 1.79 (2H, quint, キノリンC3-H₂), 2.5~2.7 (2H, m, CH₂C₆H₄OCH₃), 2.72 (2H, t, キノリンC4-H₂), 2.72~(3H, s, NCH₃), 3.06 (2H, t, キノリンC2-H₂), 3.41 (2H, m, CH₂N), 3.1~3.2 (2H, m, CH₂N), 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.0~4.2 (2H, m, OCH₂H₂), 5.13 (2H, s, OCH₂Ph), 6.3~6.5 (2H, m), 6.80 (2H, d), 6.9~7.1 (2H, m), 7.3~7.4 (5H, m)。

【0161】N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 240 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 24 mg を加え、1 気圧の水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去後濾液を塩化水素で処理し、得られる沈殿を濾取した。イソプロパノール-イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶し、N-[2-(6-フルオロ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 2 塩酸塩 0.5 水和物 196 mg を得た。

【0162】融点 177~181°C

元素分析値 (C₂₃H₃₁N₂O₂F \cdot 2HCl \cdot 0.5H₂Oとして)

C H N Cl F

理論値 (%) 58.97 7.32 5.98 15.14 4.06

実験値 (%) 59.22 7.29 6.00 15.00 4.02

実施例 2 3

N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン(実施例 2 2 に記載の化合物) 300 mg をクロロホルム 3 ml に溶解し、ビリジン 141 mg, 無水酢酸 91 mg, 4-(ジメチルアミノ)ピリジン 36 mg を加え、2.5 時間攪拌した。無水酢酸 0.1 ml を追加し、更に 2 時間攪拌した。無水硫酸マ

グネシウムを加え、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、粗製の N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(1-アセチル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 329 mg を得た。

【0163】質量分析値(FAB, m/z): 549

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)
 δ : 1.5~1.7 (6H, br m, CH₂CH₂, キノリンC3-H₂), 1.93 (3H, br s, COCH₃), 2.20 (1H, br s), 2.5~2.8 (4H, m), 2.84 (1H, br s), 3.2~3.5 (2H, m), 3.5~3.7 (2H, m), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.16, 4.59 (2H, br s \times 2, OCH₂), 5.12 (2H, d, OCH₂Ph), 6.4~6.6 (2H, m), 6.80 (2H, d), 7.0~7.2 (2H, m), 7.3~7.4 (5H, m)。

【0164】N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(1-アセチル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミンの脱保護を実施例22と同様の方法で行った。ただし反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-アンモニア 50:1:0.1)で精製し、フマル酸で処理後、アセトンより再結晶してN-[2-(1-アセチル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン フマル酸塩を得た。

【0165】融点 133-136℃

元素分析値 (C₂₄H₃₁N₂O₃F·C₄H₄O₄として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	63.38	6.65	5.28	3.58
実験値 (%)	63.16	6.70	5.32	3.40.

【0166】実施例24

ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) 488mgを塩化メチレン4mlに溶解し、氷冷下、98%ギ酸218mgを徐々に滴下した。10分間攪拌後析出する固体を濾別し、濾液を次の反応に用いた。別の容器にN-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン(実施例22に記載の化合物) 400mg

元素分析値 (C₂₃H₂₉N₂O₃F·0.5C₄H₄O₄·0.5H₂Oとして)

	C	H	N	F
理論値 (%)	64.22	6.90	5.99	4.06
実験値 (%)	64.54	6.72	5.96	3.89

実施例25

N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン(実施例22に記載の化合物) 400mg, 炭酸カリウム218mg, クロロギ酸エチル103mg, アセトニトリル8mlを混和し、1時間加熱環流した。冷後不溶物を濾別し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-アンモニア 50:1:0.1)で精製することにより、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(1-エトキシカルボニル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 329mgを得た。

g, ピリジン2ml, 塩化メチレン2mlを混和しておき、ここに上記の活性ギ酸溶液を滴下した。3時間攪拌後溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出し、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ベンゼン-酢酸エチル6:1)で精製し、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 322mgを得た。

【0167】質量分析値 (FAB, m/z): 535 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)
 δ : 1.5~1.7 (4H, m, CH₂CH₂), 1.91 (2H, quint, キノリンC3-H₂), 2.5~2.7 (2H, br m, CH₂C₆H₄OCH₃), 2.69 (2H, t, キノリンC4-H₂), 3.34, 3.60 (4H, br s \times 2, CH₂NCH₂), 3.73 (2H, t, キノリンC2-H₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.98, 4.11 (2H, br s, OCH₂), 5.13 (2H, d, OCH₂Ph), 6.4~6.6 (2H, m), 6.79 (2H, d), 6.9~7.1 (2H, m), 7.3~7.4 (5H, m), 8.56 (1H, d)。

【0168】N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(6-フルオロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミンの脱保護を実施例22と同様の方法で行った。ただし反応後フマル酸で処理し、エタノール-エーテルの混合溶媒で再結晶することにより、N-[2-(6-フルオロ-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 0.5フマル酸塩 0.5水和物を得た。

【0169】融点 140-144℃

エチル 5:1)で精製することにより、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(1-エトキシカルボニル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン 329mgを得た。

【0170】質量分析値 (FAB, m/z): 579 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

5~1.6 (4H, m, CH₂CH₂), 1.6~2.1 (2H, br m, キノリンC3-H₂), 2.4~2.6 (2H, br m, CH₂C₆H₄OCH₃), 2.66 (2H, t, キノリンC4-H₂), 3.6~3.8 (6H, br m), 3.77 (3H, s, OC H₃), 3.9~4.2 (4H, m, OCH₂, CH₂CH₃), 5.12 (2H, d, OCH₂Ph), 6.4~6.6 (2H, m), 6.80 (2H, m), 6.9~7.1 (2H, dd), 7.3~7.4 (5H, m)。【0171】N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[2-(1-エトキシカルボニル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミンの脱保護を実施例24と同様の方法で行い; N-[2-(1-エトキシカルボニル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イルオキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミン フマル酸塩を得た。

【0172】融点 154-156℃

元素分析値 (C₂₃H₃₁N₂O₄F · C₄H₄O₄として)

	C	H	N	F
理論値 (%)	62.13	6.65	5.00	3.39
実験値 (%)	62.02	6.65	4.99	3.21

実施例 26

元素分析値 (C₂₆H₃₄N₂O₄ · 2C₂H₂O₄ · 0.4H₂Oとして)

	C	H	N
理論値 (%)	57.41	6.25	4.48
実験値 (%)	57.36	6.20	4.91

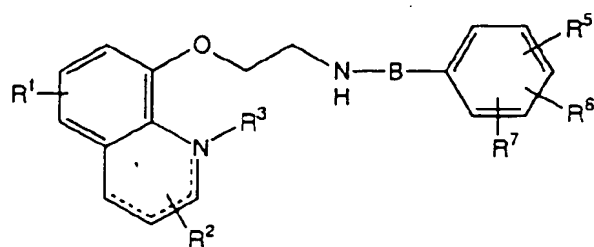
以下、表1~5に、実施例1~26により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

実施例12と同様の操作により合成した、8-[2-[N-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ-6-フルオロキノリン 364mgを2-エトキシエタノール10mlに溶解し、12規定水酸化カリウム水溶液5mlを加え、140℃で40時間攪拌した。反応後水を加えて酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-アンモニア 20:1:0.1)で精製することにより、6-(2-エトキシエトキシ)-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]キノリン 284mgを得た。これをシュウ酸で処理し、メタノール-エーテルの混合溶媒から結晶化させ、2シュウ酸塩とした。

【0173】融点 115-123℃

【0174】

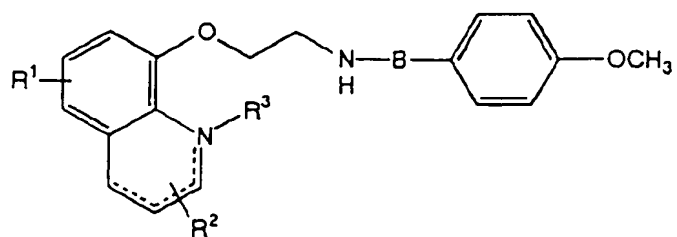
【表1】



実施例 番号			
1		$-(CH_2)_4-$	
2		$-(CH_2)_4-$	
3		$-(CH_2)_2-$	
4		$-(CH_2)_2-$	
5		$-(CH_2)_4-$	

【0175】

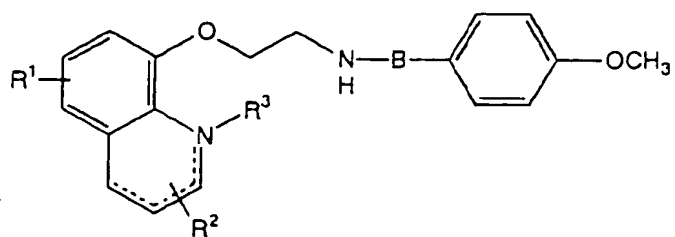
【表2】



実施例 番号		—B—
6		—(CH ₂) ₄ —
7		—(CH ₂) ₂ —
8		—(CH ₂) ₂ —
9		—(CH ₂) ₂ —
10		—(CH ₂) ₄ —

【0176】

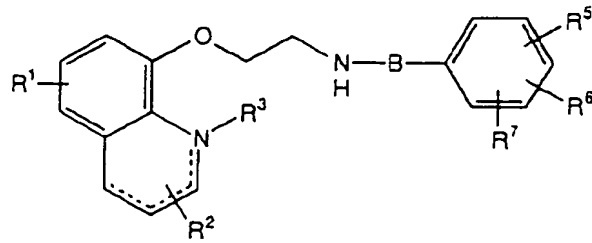
【表3】



実施例 番号		—B—
11		—(CH ₂) ₄ —
12		—(CH ₂) ₄ —
13		—(CH ₂) ₄ —
14		—(CH ₂) ₂ —
15		—(CH ₂) ₂ —

【0177】

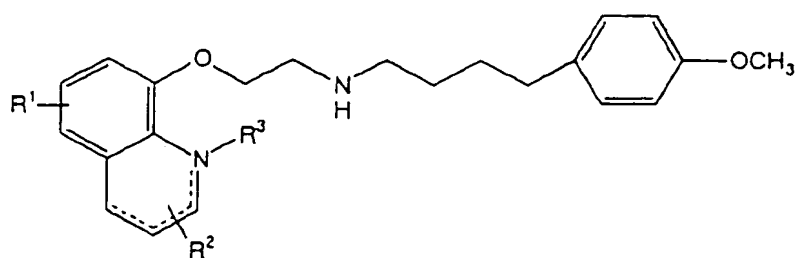
【表4】



実施例 番号			
16		$-(CH_2)_4-$	
17		$-(CH_2)_2-$	
18		$-(CH_2)_2-$	
19		$-(CH_2)_2-$	
20		$-(CH_2)_4-$	

【0178】

【表5】



実施例 番号	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

【0179】以下の化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

【0180】(1) 8-[2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ブチルアミノ]エトキシ]-6-メトキシキノリン

(2) 6-クロロ-8-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチルアミノ]エトキシ]-1,2,3,4-

テトラヒドロキノリン-2-オン

(3) 6-メトキシ-8-[2-[N-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]メチルアミノ]エトキシ]キノリン-2(1H)-オン

(4) 6-フルオロ-8-[2-[N-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]メチルアミノ]エトキシ]キノリン

(5) 8-[2-(3,4-ジメトキシ- α -メチルフェネチルアミノ)エトキシ]キノリン

フロントページの続き

(72)発明者 内藤 良

茨城県つくば市二の宮二丁目 5 - 9 ルー
ミー筑波230号

(72)発明者 今西 直樹

茨城県つくば市二の宮二丁目 5 - 9 ルー
ミー筑波231号

(72)発明者 山下 浩

茨城県つくば市二の宮二丁目 5 - 9 ルー
ミー筑波327号

(72)発明者 山口 時男

埼玉県浦和市領家 6 - 16 - 3 シティコア
402